

- функциональных состояниях // Биохимия. – 2000. – Т. 65, № 4. – С. 485-503.
3. Malinski T., Taha Z. Nitric oxide release from a single cell measured in situ by a porphyrinic-based microsensor // Nature. – Vol.358. – 1992. – P. 676-677.
 4. Sakinis A., Jungersten L., Wennmalm A. An 18oxygen inhalation method for determination of total body formation of nitric oxide in humans // Clin. Physiol. – 1999. – Vol. 19, №6. – P. 504-509.
 5. Zinchuk V.V., Dorokhina L.V. Blood oxygen transport in rats under hypothermia combined with modification of the L-arginine-NO pathway // Nitric. Oxide. – 2002. – Vol. 6, № 1. – P. 29-34.
 6. Zinchuk V.V., Khodosovsky M.N., Maslakov D.A. Influence of different oxygen modes on the blood oxygen transport and prooxidant-antioxidant status during hepatic ischemia/reperfusion // Physiol. Res. – 2003. Vol.52, №5. –p.533-544.

КОРОНАРОРАСШИРЯЮЩИЙ ЭФФЕКТ КАРВЕДИЛОЛА, ОПОСРЕДОВАННЫЙ ЭНДОТЕЛИАЛЬНЫМ ОКСИДОМ АЗОТА

Козловский В. И. *, Хлопицки С. **, Грыглевски Р. Е. **

** Гродненский государственный медицинский университет, Гродно*

*** Ягеллонский университет, Краков*

Carvedilol – beta-adrenergic antagonist with peripheral vasodilator effect which is attributed to alpha-adrenergic antagonist properties of this drug. On the other hand, there are some evidences that carvedilol may induce direct vasodilator effect. The aims of our work were: 1) to study coronary vasodilator properties of carvedilol; 2) to investigate the contribution of nitric oxide, alpha- and beta-adrenoceptors to coronary vasodilator effect induced by carvedilol. The study was carried out in isolated guinea pig heart perfused by Krebs-Henseleit buffer according to the method of Langendorff. We found that carvedilol at concentrations of 3×10^{-6} M and higher evoked concentration-dependent increase of coronary flow, whereas other beta-adrenergic antagonist with alpha-adrenergic antagonist properties labetalol did not induce coronary vasodilation. The coronary vasodilator effect induced by carvedilol was significantly reduced in presence of nonselective nitric oxide synthase inhibitor L-NAME (10⁻⁴ M), whereas both beta-1/beta-2 antagonist nadolol (10⁻⁵ M) and alpha-1/alpha-2 antagonist phentolamine (10⁻⁵ M) did not influence on the carvedilol-induced coronary vasodilation. In conclusion, carvedilol possesses coronary vasodilator properties which are mediated via endothelium-derived nitric oxide and do not depend on interaction with alpha- or beta-adrenoceptors.

Карведилол – бета-адренергический антагонист, обладающий периферическим сосудорасширяющим действием. Предполагается, что механизм расширения сосудов, вызванного карведилолом связан с альфа-адреноблокирующими свойствами. Однако отдельные данные указывают на возможность прямого сосудорасширяющего действия препарата (Hattori Y. 1989). Ранее опубликованные нами данные указывают на то, что другой бета-адренергический антагонист небиволол вызывает прямой коронарорасширяющий эффект, опосредованный эндотелиальным оксидом азота, на модели изолированного сердца морской свинки (Chlopicki S. et al, 2002). Мы предположили, что карведилол также может обладать эффектом, подобным эффекту небиволола.

Целью настоящей работы было: 1) установить, обладает ли карведилол прямым сосудорасширяющим действием на модели изолированного сердца морской свинки; 2) оценить роль оксида азота в коронарорасширяющем эффекте препарата; 3) проверить зависимость коронарорасширяющего эффекта карведилола от взаимодействия с альфа- и бета-адренорецепторами.

Материал и методы исследования.

Исследования проводились на изолированном сердце морской свинки (метод Лангендорфа). Метод исследования подробно описан нами ранее (Chlopicki S. et al, 2002). После анестезии пентобарбиталом (30 – 40 мг/кг) и вскрытия грудной клетки сердца изолировались, промывались в холодном физиологическом растворе, и коронарное русло перфузировалось ретроградно через аорту под постоянным давлением 60 мм. рт. ст., используя аппарат Лангендорфа (Hugo Sachs Electronics). В качестве перфузионного раствора использовали раствор Кребса - Хензеляйта. Количество жидкости, протекающее через сердце в единицу времени, соответствовало величине коронарного потока. В течение всего эксперимента величина коронарного потока измерялась с помощью ультразвукового датчика, записывалась и анализировалась с помощью специальной программы (PSCF. EXE-IGEL, Польша).

Для исследования прямого сосудорасширяющего действия карведилол вводился в коронарное русло в виде инфузии продолжительностью 1 мин до получения концентраций 10^{-6} – 3×10^{-5} М (скорость инфузии была постоянной и составляла примерно 1 % от величины коронарного потока). В качестве препарата сравнения использовался лабеталол, который, подобно карведилолу, обладает альфа- и бета-адреноблокирующими эффектами. Для оценки роли оксида азота в механизме сосудорасширяющего действия карведилола использовали неселективный ингибитор синтеза оксида азота – $L-N^G$ - нитроаргинина метиловый эфир (L-NAME, 10^{-4} М). Для исключения роли взаимодействия

карведилола с альфа- или бета-адренорецепторами использовали неселективный антагонист бета-1/бета-2 адренорецепторов надолол (10^{-5} М) и неселективный антагонист альфа-1/альфа-2 адренорецепторов фентоламин (10^{-5} М).

Результаты и их обсуждение.

Базальный уровень коронарного потока в изолированном сердце в наших экспериментах составлял $10,71 \pm 0,57$ мл/мин. Данные экспериментов показывают, что карведилол оказывает дозозависимое сосудорасширяющее действие, начиная с концентрации 3×10^{-6} М. Максимальный эффект карведилола (увеличение коронарного потока) при концентрации карведилола 3×10^{-5} М составлял $7,03 \pm 1,62$ мл/мин. В то же время лабеталол в тех же концентрациях не вызывал увеличения коронарного потока в изолированном сердце морской свинки.

Ингибитор синтазы оксида азота L-NAME значительно уменьшал сосудорасширяющий эффект карведилола, причём это влияние было особенно выражено в меньших концентрациях (так, при концентрации карведилола 3×10^{-6} М его коронарорасширяющий эффект уменьшался с $1,08 \pm 0,15$ мл/мин до $0,25 \pm 0,07$ мл/мин; при концентрации 10^{-5} М - с $4,28 \pm 0,72$ мл/мин до $1,12 \pm 0,19$ мл/мин).

Антагонист бета-1/бета-2 адренорецепторов надолол и антагонист альфа-1/альфа-2 адренорецепторов фентоламин не оказывали существенного влияния на сосудорасширяющий эффект карведилола.

Нами впервые показано, что карведилол обладает прямым коронарорасширяющим действием, опосредованным выделением эндотелиального оксида азота, на модели изолированного сердца морской свинки. Другой препарат, обладающий близким фармакологическим профилем, неселективный альфа/бета адренергический антагонист лабеталол, не вызывал увеличения коронарного кровотока в изолированном сердце морской свинки. Это свидетельствует о том, что коронарорасширяющий эффект карведилола не связан с его известными свойствами альфа-адренергического антагониста.

Теоретически сосудорасширяющий эффект карведилола может быть обусловлен взаимодействием с одним из типов адренергических рецепторов (свойства частичного агониста). В частности, известно, что в коронарных сосудах имеются бета-1 адренорецепторы, возбуждение которых приводит к расширению сосудов. Возбуждение бета-2 адренорецепторов в ряде других сосудов также может вызывать сосудорасширяющий эффект. Однако данные литературы не подтверждают наличие у карведилола свойств частичного агониста бета-1 или бета-2 адренорецепторов. Антагонист бета-1/бета-2 адренорецепторов надолол не изменял сосудорасширяющий эффект карведилола в

изолированном сердце морской свинки, поэтому этот эффект не может быть обусловлен взаимодействием с бета-1 или бета-2 адrenoцепторами.

В литературе есть данные о наличии в некоторых сосудистых руслах бета-3 адrenoцепторов, с возбуждением которых связан сосудорасширяющий эффект, опосредованный оксидом азота (Trochu J.N. et al, 1999). Однако нами ранее было показано отсутствие сосудистых эффектов, зависящих от бета-3 адrenoцепторов, в изолированном сердце морской свинки (Kozlovski V.I. et al, 2003). В связи с этим участие бета-3 адrenoцепторов в механизме сосудорасширяющего эффекта карведилола не выглядит правдоподобным.

Ещё один подтип адrenoцепторов, взаимодействие с которыми может вызывать расширение сосудов, связанное с выделением оксида азота – это эндотелиальные альфа-2 адrenoцепторы (Cocks T.M. et Angus J.A., 1983). Однако антагонист альфа-1/альфа-2 адrenoцепторов фентоламин не уменьшал сосудорасширяющий эффект карведилола в изолированном сердце морской свинки, поэтому участие эндотелиальных альфа-2 адrenoцепторов в механизме коронарорасширяющего действия карведилола может быть исключено.

Таким образом, мы установили, что карведилол вызывает прямое расширение коронарных сосудов в изолированном сердце морской свинки. Коронарорасширяющий эффект карведилола связан с высвобождением оксида азота и не зависит от взаимодействия с каким-либо из подтипов адренергических рецепторов. Стимуляция генерации оксида азота в эндотелии коронарных сосудов под действием карведилола может иметь большое значение в клиническом эффекте препарата, поскольку оксид азота, как известно, вызывает наряду с сосудорасширяющим действием целый ряд других полезных эффектов (уменьшение агрегации тромбоцитов, уменьшение адгезии нейтрофилов к сосудистому эндотелию, торможение пролиферации гладкомышечных клеток сосудов и ремоделирования сосудистой стенки). Клинические пробы показали хорошие результаты при применении карведилола для лечения хронической недостаточности кровообращения: показано, что по эффективности он превосходит другой бета-адренергический антагонист, применение которого при данной патологии официально одобрено в США – метопролол (Poole-Wilson P.A. et al, 2003). Возможно, обнаруженная нами способность карведилола стимулировать высвобождение эндотелиального оксида азота в коронарных сосудах имеет важное значение для клинического эффекта препарата при хронической недостаточности кровообращения.

Итак, выводы, сделанные в результате выполнения данной работы:

1) карведилол обладает прямым дозозависимым коронарорасширяющим эффектом в изолированном сердце морской свинки;

2) сосудорасширяющий эффект карведилола связан с высвобождением эндотелиального оксида азота;

3) коронарорасширяющие свойства карведилола не обусловлены взаимодействием с каким-либо из подтипов адренорецепторов.

Литература

1. Chlopicki S., Kozlovski V. I., Gryglewski R.J. NO-dependent vasodilation, induced by nebivolol in coronary circulation is not mediated by beta-adrenoceptors or by 5 HT_{1A} receptors // Journal of Physiology and Pharmacology. – 2002. Vol. 53, N 4. – P. 615-624.
2. Cocks T.M., Angus J.A. Endothelium-dependent relaxation of coronary arteries by noradrenaline and serotonin // Nature. – 1983. – Vol. 305. P. 627-630.
3. Hattori Y., Nakaya H., Endou M. et al. Vascular effects of carvedilol, a new beta-adrenoceptor antagonist with vasodilating properties, in isolated canine coronary artery // Journal of Cardiovascular Pharmacology. – 1989. – Vol. 13, N 4. - P. 572-579.
4. Kozlovski V.I., Chlopicki S., Gryglewski R.J., Effects of tw beta-3 agonists, CGP 12177A and BRL 37344, on coronary flow and contractility in isolated guinea pig heart // Journal of Cardiovascular Pharmacology. – 2003. Vol. 41, N 5. – P. 706-713.
5. Poole-Wilson P.A., Swedberg K., Cleland J.G. et al. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial // Lancet. - 2003. - Vol. 362. – P. 7-13.
6. Trochu J.N., Leblais V., Rautureau Y. et al. Beta-3-adrenoceptor stimulation induces vasorelaxation mediated essentially by endothelium-derived nitric oxide in rat thoracic aorta. // Br. J. Pharmacol. – 1999. – Vol. 128. – P. 69-76.

РОЛЬ ГИПЕРПРОДУКЦИИ И ДЕФИЦИТА ОКСИДА АЗОТА В БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

**Манухина Е.Б., Машина С.Ю., Покидышев Д.А.,
Горячева А.В., Хоменко И.П., Малышев И.Ю.**

НИИ общей патологии и патофизиологии РАМН, Москва

Alzheimer's disease (AD) is a neurodegenerative disease characterized by progressive loss of memory and cognitive decline. Both overproduction and deficiency of nitric oxide (NO) contributes to development of AD. Excessive NO exerts a direct neurotoxic effect on brain cells whereas insufficient